



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2019

Risiko und Prävention angeborener Herzfehler

Weber, Roland W ; Stahel, Michèle-Chantal

Other titles: Prophylaxe präkonzeptionell und in der Schwangerschaft

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-178637>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Weber, Roland W; Stahel, Michèle-Chantal (2019). Risiko und Prävention angeborener Herzfehler. Pädiatrie, (3):13-17.

Risiko und Prävention angeborener Herzfehler

Prophylaxe präkonzeptionell und in der Schwangerschaft

Viele nicht hereditäre Risikofaktoren für angeborene Herzfehler sind durch prophylaktische Massnahmen vor und während der Schwangerschaft beeinflussbar. Dieser Artikel erläutert die aktuellen Empfehlungen zur Prävention angeborener Herzfehler präkonzeptionell und in der Schwangerschaft.

Von Roland W. Weber¹ und Michèle-Chantal Stahel²

A angeborene Herzfehler sind häufige Fehlbildungen. Sie kommen bei 1 Prozent der Neugeborenen vor und sind eine führende Todesursache (1). Etwa in 20 bis 30 Prozent der Fälle kann ein genetischer oder Umgebungsfaktor als Ursache identifiziert werden (2). Die Ursachen können in hereditäre und nicht hereditäre multifaktorielle Ursachen aufgeteilt werden (3). Nicht hereditäre Ursachen sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Die empfindlichste Periode der Organogenese des Herzens reicht von Woche 2 bis 7 der Embryonalentwicklung. Prophylaktische Massnahmen können die Prävalenz nicht hereditärer Fehlbildungen des Feten im Allgemeinen, die Prävalenz angeborener Herzfehler oder die Prävalenz von Subtypen angeborener Herzfehler beeinflussen. So verhindert Folsäure, zur richtigen Zeit eingenommen, generell eine Reihe von Fehlbildungen, beispielsweise Neuralrohrdefekte, angeborene Herzfehler,

Fehlbildungen der Harnwege und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (4), wobei die Evidenz für die unterschiedlichen Fehlbildungen nicht gleich hoch ist. Speziell senkt Folsäure aber nachweislich das Auftreten angeborener Herzfehler (5). Dies betrifft mit der höchsten Evidenz das Auftreten konotrunkaler Fehlbildungen und Aortenisthmusstenosen, weniger ausgeprägt ist der Zusammenhang bezüglich Septumdefekten (6).

Nicht hereditäre vorgeburtliche Risiken für angeborene Herzfehler sind in einem Statement der American Heart Association und der American Academy of Pediatrics aus dem Jahr 2007 zusammengefasst (3). Neuere Studien auf diesem Gebiet sind aus ethischen Gründen kaum noch Interventionsstudien. Dieser Artikel fasst auf der Basis der oben erwähnten vor gut zehn Jahren verfassten Statements die aktuellen Empfehlungen und die Literatur zur Prävention angeborener Herzfehler in der Schwangerschaft zusammen.

¹ Universitäts-Kinderspital Zürich, Herzzentrum

² Klinik für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich

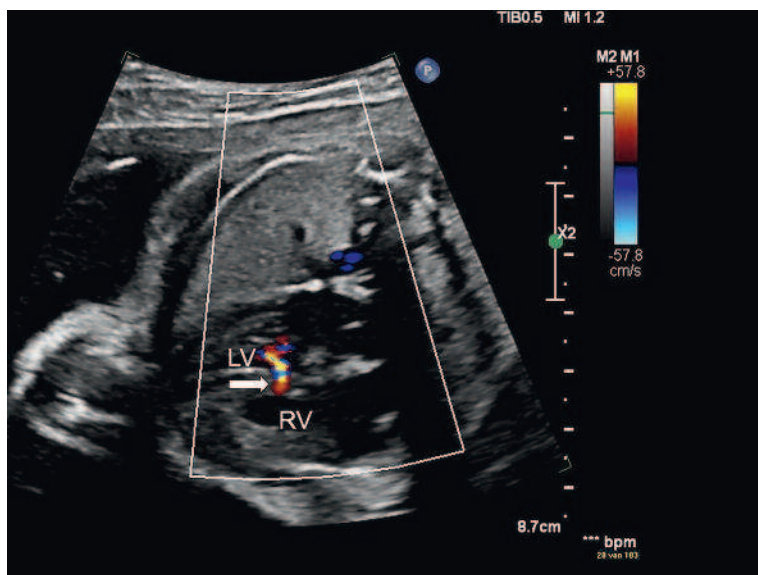


Abbildung 1: Ventrikelseptumdefekt (Pfeil) mit farbigem Shunt im pränatalen Echobild. Ventrikelseptumdefekte sind mit Valproat und Diabetes vor der Schwangerschaft assoziiert. LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel.

Tabelle 1:

Faktoren, die angeborene Herzfehler beeinflussen oder beeinflussen könnten

	Risikofaktor	Mögliche Assoziation mit Herzfehler
Maternale Erkrankungen	Phenylketonurie	Fallot-Tetralogie, Ventrikelseptumdefekt (VSD)
	präkonzeptioneller Diabetes	Isomerien, Transposition der grossen Arterien (TGA), hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS), nicht syndromale atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD)
Infektionen	Röteln	Pulmonalklappenabnormitäten
	febrile Erkrankungen im 1. Trimenon	rechts- und linksobstruktive Defekte
Umweltfaktoren	hohe Umgebungstemperatur	häufiger bei «nicht kritischen» Herzkrankungen
	Luftverschmutzung (Stickoxid, Schwefeldioxid)	Aortenisthmusstenose, Fallot-Tetralogie
Medikamente	Antidepressiva, SSRI	Septumdefekte
	Lithium	Ebstein-Anomalie, VSD
	Antiepileptika, Valproat	Septumdefekte, Fallot-Tetralogie, hypoplastische Rechtsherzläsionen
	Phenobarbital, Phenytoin	Septumdefekte
	Antibiotika, Metronidazol	Ausflusstraktanomalien, perimembranöser VSD
	Sulfonamide	Aortenisthmusstenose, Septumdefekte
	Analgetika, NSAR	HLHS, Pulmonalstenose, Fallot-Tetralogie, vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus (3. Trimenon)
	andere Teratogene: Retinoide, Mycophenolat	kombinierte Fehlbildungssyndrome mit Herzfehlern
Noxen	Alkohol	fraglich: konotrunkale Fehlbildungen
	Rauchen	VSD
	Cannabis	fraglich: Zusammenhang mit Herzfehlern
	Koffein	keine Assoziation

Maternale Erkrankungen

Stoffwechselerkrankungen: Die Phenylketonurie ist mit einem über 6-fach höheren Risiko für Herzfehler, insbesondere hinsichtlich konotrunkaler Defekte und Einkammerherzen, assoziiert. Eine strikte Diät der Mutter, die bereits vor der Konzeption eingehalten wird, kann dieses Risiko nachweislich reduzieren (7).

Vorbestehender Diabetes mellitus ist ein klassischer «Umgebungsfaktor», der für Herzfehler prädisponiert (Abbildung 1 und 2). Dabei werden verschiedene zugrundeliegende Mechanismen diskutiert, die unter anderem Zellproliferation und -migration sowie Apoptose involvieren (8). Die Erhöhung des Risikos für angeborene Herzkrankungen wird bei maternalem Diabetes für die Nachkommen auf 4 Prozent gegenüber 1 Prozent in der Normalpopulation geschätzt (9).

Mütterliche febrile Erkrankungen und Infektionen: Aufgrund der Rötelerkrankung wurde der Zusammenhang zwischen mütterlicher febriler Erkrankung in der frühen Schwangerschaft und Fehlbildungen des Feten entdeckt. Die Rötelninfektion ist mit Abnormitäten der Pulmonalklappe und Ventrikelseptumdefekten assoziiert. Eine konsequente Impfstrategie kann die vertikale Transmission praktisch komplett verhindern (10). Influenza und mütterliche febrile Erkrankungen im 1. Trimenon sind generell mit einer erhöhten Inzidenz angeborener Herzfehler assoziiert, wobei die Ursache des Fiebers und auch die Einnahme von Vitaminsupplementen eine Rolle spielen (11). Eine Influenzaimpfung wird entsprechend auch zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft empfohlen. Toxoplasmose, Influenza, Coxsackie und HIV sind weitere Infektionen, die mit Fehlbildungen des fetalen Herzens in Zusammenhang gebracht werden.

Umweltfaktoren

Physikalische Einwirkungen: Hohe Umgebungstemperaturen im 1. Trimenon sind möglicherweise mit nicht kritischen Herzkrankungen assoziiert und insofern möglichst zu vermeiden (12).

Luftverschmutzung: Eine Metaanalyse epidemiologischer Studien zum Thema Luftverschmutzung und angeborene Herzfehler ergab eine Assoziation zwischen Stickoxid- und Schwefeldioxidexposition mit Aortenisthmusstenose und Fallot-Tetralogie (12). Feinstaubexposition war mit Vorhofseptumdefekten assoziiert.

Medikamente: Medikamente werden von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA nach einem speziellen Schema eingeteilt, das auf vorhandener oder nicht vorhandener Evidenz für fetale Fehlbildungen beruht (14) (Tabelle 2). Generell müssen im Einzelfall das Risiko und der Nutzen mit der Schwangeren individuell besprochen werden.

Antidepressiva: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin und Sertralin werden vor allem im Zusammenhang mit Septumdefekten genannt (14). Das tatsächliche Risiko ist jedoch fraglich, und einige grosse Studien konnten einen Zusammenhang nicht bestätigen, sodass die Datenlage kontrovers bleibt (15). Lithium wird für bipolare Störungen eingesetzt und mit einem Risiko für Ebstein-Anomalie und Ventrikelseptumdefekte in Verbindung gebracht (Abbildung 3); dieses Risiko wird jedoch oft überschätzt und beträgt etwa 1:2000 (14, 16).

Antiepileptika: Valproat erhöht das Risiko von Neuralrohrdefekten und angeborenen Herzfehlern (Septumdefekte, Fallot-Tetralogie, hypoplastische Rechtsherzläsionen). Es gilt als teratogen und soll nach Möglichkeit in der Schwangerschaft entweder vermieden werden oder die Schwangere muss über das erhöhte Risiko aufgeklärt werden. Das Risiko ist vor allem im 1. Trimester erhöht. Ähnliches gilt auch für Phenobarbital und Phenytoin (17). Weniger hoch ist das Risiko bei Lamotrigin und Levetiracetam.

Antibiotika: Metronidazol während der Schwangerschaft war in der Baltimore Washington Infant Study mit Ausflusstraktanomalien und perimembranösen Ventrikelseptumdefekten assoziiert. Dies hat sich in zwei späteren Metaanalysen nicht bestätigt. Sulfonamide wie Trimethoprim-Sulfamethoxazol erhöhen das Risiko für angeborene Fehlbildungen des Herzens auch bei Behandlung im 2. und 3. Monat der Schwangerschaft (18). **Analgetika:** In einer älteren grossen Registerstudie zu nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) fand sich eine Assoziation mit Herzfehlern (19). Insbesondere Ibuprofen gilt als FDA-Kategorie B (Tierversuche haben kein Risiko gezeigt; keine kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen). Eine Fall-Kontroll-Studie zur Assoziation von Analgetika und kardiovaskulären Malformationen der bereits genannten Baltimore Washington Infant Study ergab keine Assoziation mit kardiovaskulären Fehlbildungen (20). Eine Studie, in der man Paracetamol mit Opioiden und NSAR verglich, fand bei NSAR häufiger Assoziationen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom, Pulmonalstenose und Fallot-Tetralogie (21). Für die meisten NSAR gibt es Fallberichte zu vorzeitigem Ductus-Verchluss im 3. Trimenon.

Teratogene: Als eindeutig teratogen gelten Retinoide und das Immunsuppressivum Mycophenolat, die beide mit Fehlgeburten und angeborenen Fehlbildungen einhergehen. (14).

Noxen

Alkohol: Eine Studie in Finnland zeigte, dass unter den Müttern von Kindern mit konotrunkalen Fehlbildungen mehr Frauen angaben, in der Schwangerschaft Alkohol getrunken zu haben. Allerdings ergab sich daraus keine statistische Signifikanz für das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Fehlbildungen (22). In der Baltimore Washington Infant Study fand man lediglich einen Zusammenhang mit der Häufigkeit kleiner muskulärer Ventrikelseptumdefekte (23).

Nikotin: Eine grosse Metaanalyse bestätigt den Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum während der Schwangerschaft und angeborenen Herzfehlern (24). Der Zusammenhang zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und angeborenen Fehlbildungen ist jedoch eher schwach und vor allem bei Ventrikelseptumdefekten nachzuweisen (25).

Cannabis: In der Baltimore Washington Infant Study war Cannabis mit einem leicht erhöhten Risiko für Herzfehler assoziiert (26).

Koffein: Koffein passiert zwar die Plazenta, aber mehrere Studien haben die Assoziation von Koffeinkonsum (sogar > 8 Tassen/Tag) und fetalen Fehlbildungen untersucht und keinen Zusammenhang mit vermehrten Fehlbildungen feststellen können (27).

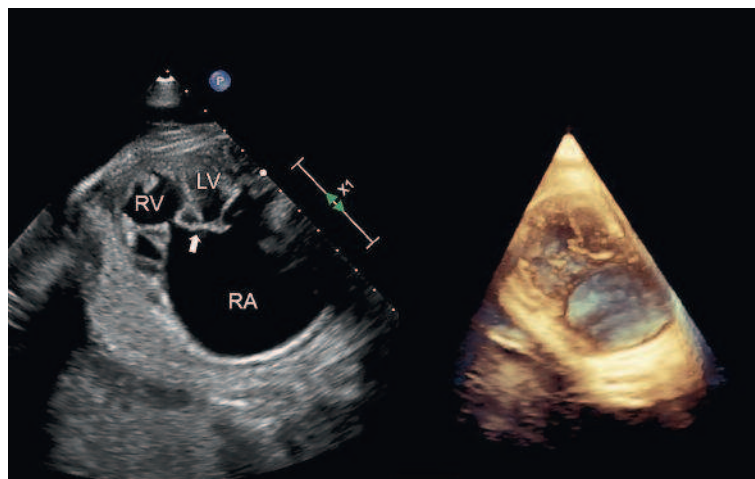


Abbildung 3: Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe mit riesigem rechten Vorhof im 3-D-Bild mit korrespondierendem 2-D-Bild. Typischerweise ist das septale Segel der Trikuspidalklappe nach apikal verlagert (Pfeil). Ebstein-Anomalie ist bei Lithiumexposition des Feten beschrieben. LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; RA: rechter Vorhof.

Ernährung

Eine in den USA durchgeführte Untersuchung zeigte unter Berücksichtigung vieler anderer Faktoren, wie unter anderem Folsäuresubstitution, Nikotinkonsum und Ethnie, ein selteneres Auftreten von konotrunkalen und Septumdefekten, wenn sich die Schwangere ausgewogener ernährte (28).

Folsäure

Folsäure ist ein Begriff, der die natürlich in der Nahrung vorkommenden Folsäureverbindungen und die künstlich hergestellte Folsäure zusammenfasst. Nahrungsfolate werden nur zu etwa 50 Prozent im Darm aufgenommen (29). Folsäure ist im Körper als Tetrahydrofolsäure aktiv und zusammen mit Vitamin B₁₂ für die Methylierung der DNS und die Umwandlung von Homocystein in Methionin wichtig. Der 6. Schweizerische Ernährungsbericht von 2012 geht von einer unzureichenden Versorgung der Bevölkerung der Schweiz mit Folsäure aus. Geschätzt werden 295 µg Folsäure pro Tag verzehrt und damit weit weniger als die heute empfohlenen 400 µg (29). Die lesenswerte Broschüre des BAG (29) illustriert anhand von Winter- und Sommermenüs eindrücklich, dass die empfohlenen 400 µg mit einer gesunden Durchschnittsernährung in der Schweiz kaum erreicht werden.

Tabelle 2:

FDA-Kategorien zu Medikamenten in der Schwangerschaft

Kategorie A	Adäquate und gut kontrollierte Studien haben kein Risiko für den Fetus im ersten Trimester gezeigt.
Kategorie B	Tierversuche haben kein Risiko gezeigt; keine kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen vorhanden.
Kategorie C	Tierversuche haben ein Risiko für den Feten gezeigt; keine adäquaten und kontrollierten Studien vorhanden.
Kategorie D	Es gibt Hinweise für ein Risiko für den Feten, basierend auf experimentellen und Marketingstudien. Der Nutzen überwiegt möglicherweise das Risiko.
Kategorie X	Es gibt Evidenz für fetale Abnormitäten, und das Risiko der Substanz überwiegt den möglichen Nutzen.
Kategorie N	noch nicht klassifiziert

Eine gesetzlich angeordnete Anreicherung von Mehl mit Folsäure wie in den USA und in Kanada wird in der Schweiz aufgrund des nicht auszuschliessenden vermehrten Wachstums von Karzinomzellen bei bestehenden Krebserkrankungen nicht durchgeführt. Entsprechend gilt die aktuelle Empfehlung des BAG in der Schweiz (29):

- Jede Frau, die schwanger werden möchte oder könnte, sollte täglich Folsäuretabletten in einer Dosierung von 0,4 mg einnehmen.
- Wenn synthetische Folsäure schon vor und während der ersten 12 Wochen der Schwangerschaft eingenommen wird, verringert sich das Risiko des Kindes für Neuralrohrdefekte und andere Fehlbildungen, wie zum Beispiel Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten oder Herzfehler.
- Bei jedem Kind besteht ein Risiko für Neuralrohrdefekte.
- Eine Ernährung mit viel Gemüse, Obst, Vollkornprodukten und so weiter, das heisst mit Lebensmitteln, die natürlicherweise reich an Folsäure sind, genügt nicht für die Prophylaxe von Neuralrohrdefekten, aber eine ausgewogene Ernährung ist in der Schwangerschaft und Stillzeit für die Gesundheit der Mutter und die Entwicklung des Kindes besonders wichtig.

Folsäure verhindert nicht nur angeborene Herzfehler. Sie wird auch häufig prophylaktisch verschrieben bei Einnahme von Substanzen, die mit vermehrtem Auftreten kongenitaler Herzfehler assoziiert sind (z.B. Trimethoprim-Sulfonamid-Kombinationen).

Folsäuredosis: Der Folattransport beim Menschen ist an verschiedene Systeme gekoppelt und entsprechend besteht ein genetischer Polymorphismus dieser Transportsysteme (30). Bei ungenügender Funktion dieser Proteine werden diese auch als Risikofaktoren für Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte diskutiert (31). So gesehen liegt die empfohlene Dosis von 0,4 mg vermutlich eher an der unteren Wirksamkeitsgrenze (4). Da es hierzulande wohl eher um eine Überwindung von Engpässen im Folsäuremetabolismus aufgrund von Polymorphismen als um einen echten Mangel gehen dürfte, wäre eine etwas höhere Dosis vorteilhafter.

Die Frage, ob Multivitaminpräparate oder lediglich Folsäure allenfalls in einer höheren Dosis perikonzeptionell zur Prävention von Herzerkrankungen und anderen Fehlbildungen effektiver wären, kann nicht definitiv beantwortet werden. Eine Analyse zweier Anfang der 1990er-Jahre durchgeführter nicht randomisierter Studien (32) zeigt, dass Multivitaminpräparate verglichen mit alleiniger Gabe von hoch dosierter Folsäure (z.B. 5 mg/Tag) effektiver für die Prävention von Neuralrohrdefekten sind. Folsäure und Multivitaminpräparate mit 0,4 bis 0,8 mg Folsäure senken beide gleich häufig die Inzidenz kardiovaskulärer Anomalien.

In der Praxis wird heute in der Regel für Frauen ohne Risikofaktoren ein Multivitaminpräparat mit 0,4 mg Folsäure empfohlen. Bei Risikofaktoren, wie einer vorangegangenen Schwangerschaft mit fetalem Neuralrohrdefekt oder bei Einnahme von Antiepileptika während der Schwangerschaft, werden 5 mg Folsäure bis zum Ende des 1. Trimesters gegeben.

Schlussfolgerungen

Der Einfluss von Umweltfaktoren auf das Risiko angeborener Herzfehler ist noch unklar, und direkte Schlüsse sind schwierig. Medikamente sollen nach der Klassifizierung der FDA streng fachärztlich überwacht abgegeben werden. Insbesondere Retinoide gelten als teratogen. Trotz einer Reihe von Studien bestehen noch erhebliche Unsicherheiten, welche Noxen wie stark mit angeborenen Herzfehlern assoziiert sind.

Folsäure perikonzeptionell verhindert eine Reihe von Fehlbildungen, insbesondere kardiovaskuläre Defekte. Der Beratung durch Medizinalpersonen und regelmässigen Kampagnen kommt grosse Bedeutung zu, da ein hoher Prozentsatz der Schwangerschaften relativ ungeplant sind. Folsäure muss jedoch bereits vor der Konzeption eingenommen werden, um einen idealen Effekt zu erzielen. Weltweit kommen täglich 10000 Kinder mit Fehlbildungen zur Welt. Durch eine konsequente Prophylaxe könnte dies gemäss Botto et al. (33) in einem Fünftel bis der Hälfte der Fälle durch konsequente Prophylaxe verhindert werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roland Weber
Universitäts-Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
E-Mail: roland.weber@kispi.uzh.ch

Interessenlage: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen.

Die Abbildungen wurden von Dr. med. Roland Weber zur Verfügung gestellt.

Literatur:

1. Hoffman JL, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12): 1890–1900.
2. Pierpont ME et al.: American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Genomic and Precision Medicine: Genetic basis for congenital heart disease: revisited: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 138(21): e653–e711.
3. Jenkins KJ et al.: American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115(23): 2995–3014.
4. Tönz O: Folsäure – ein Breitbandprophylaktikum. *Schweiz Zeitschr Gynäkologie* 2007; 6: 18–23.
5. Botto LD et al.: Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 1996; 98(5): 911–917.
6. Liu S et al.: Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada): Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. *Circulation* 2016; 134(9): 647–655.
7. Drogari E et al.: Timing of strict diet in relation to fetal damage in maternal phenylketonuria. An international collaborative study by the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *Lancet* 1987; 2(8565): 927–930.
8. Basu M, Garg V: Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth Defects Res* 2018; 110(20): 1504–1516.
9. Liu S et al.: Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: A population-based cohort study. *Circulation* 2013; 128(6): 583–589.
10. Reef SE et al.: The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 3): S126–132.
11. Botto LD et al.: National Birth Defects Prevention Study. Congenital heart defects after maternal fever. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(4): 359.e1–359.e11.
12. Auger N. et al.: Risk of congenital heart defects after ambient heat exposure early in pregnancy. *Environ Health Perspect* 2017; 125(1): 8–14.

13. Vrijheid M et al.: Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011; 119(5): 598–606.
14. Lynch TA, Abel DE: Teratogens and congenital heart disease. *JDMS* 2015; 31(5): 301–305.
15. Huybrechts KF et al.: Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014; 370(25): 2397–2407.
16. Boyle B et al.: The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: A European registry-based study. *Cardiol Young*. 2017; 27(4): 677–685.
17. Hernández-Díaz S et al.: For the North American AED Pregnancy Registry: Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78(21): 1692–1699.
18. Czeizel AE et al.: The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001; 15(6): 637–646.
19. Ericson A, Källén BA: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15(4): 371–375.
20. Marsh CA et al.: Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 404.e1–9.
21. Interrante JD et al.: Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997–2011. *Ann Epidemiol* 2017; 27(10): 645–653.
22. Tikkanen J, Heinonen OP: Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health* 1991; 105: 99–112.
23. Ferencz C et al.: Congenital heart disease: prevalence at live-birth: the Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:31–36.
24. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S: Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 589–604.
25. Lee LJ, Lupo PJ: Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: A systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 398–407.
26. Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA (eds.): Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: The Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989. Armonk, Futura Publishing Co, New York, 1997.
27. Browne ML: Maternal exposure to caffeine and risk of congenital anomalies: a systematic review. *Epidemiology* 2006; 17(3): 324–331.
28. Botto LD et al.: Lower rate of selected congenital heart defects with better maternal diet quality: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(1): F43–49.
29. Eichholzer M et al.: Folsäure ist unentbehrlich für die normale Entwicklung des Kindes. Ist die Bevölkerung mit diesem Vitamin genügend versorgt? Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bern, 2008.
30. Bärlocher K: Folsäure perikonzeptionell und in der Schwangerschaft. *Schweiz Zeitschr Ernährungsmed* 2012; 3: 9–14.
31. Botto LD, Yang Q: 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9): 862–877.
32. Czeizel AE: The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1(1): 50–61.
33. Botto LD, Olney RS, Erickson JD: Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Amer J Med Genet (Semin. Med. Genet)* 2004; 125C: 12–21.